

El consumo de fitosteroles ¿un arma de doble filo?

Por **Francisco J. Sánchez-Muniz***, Amaia Canales, Josana Librelotto y Meritxell Nus

Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia.
Universidad Complutense. 28040-Madrid
Teléfono: 34-91-3941828; Fax: 34-91-3941732. E-mail: frasan@farm.ucm.es

RESUMEN

El consumo de fitosteroles ¿un arma de doble filo?

Los fitosteroles son esteroides de plantas con una estructura similar a la del colesterol. Los fitosteroles más frecuentes son: β -sitosterol, campesterol y estigmasterol. Están ampliamente distribuidos en los alimentos, siendo las nueces y aceites vegetales fuentes importantes de estas sustancias. Los fitosteroles compiten en el organismo en la absorción del colesterol por lo que se han propuesto como protectores del riesgo cardiovascular. Consumos diarios de 0,63-3g/día de fitosteroles parecen disminuir tanto el colesterol plasmático como los niveles de LDL-colesterol, conjuntamente con los niveles de apolipoproteína B. Con el propósito de aprovechar dichas acciones, se han incluido en distintos productos, como margarinas y untables. Sin embargo, no todo son beneficios y su consumo también produce efectos negativos. Así, disminuyen significativamente la absorción de ciertos compuestos lipofílicos antioxidantes, como carotenoides y tocoferoles, implicados a su vez en la protección cardiovascular. En esta minirevisión se comentan los resultados de algunos estudios que relacionan consumo de fitosteroles y concentración en plasma de lípidos, lipoproteínas y algunos antioxidantes. Se precisan estudios que diluciden si es necesario incrementar el consumo de tales compuestos antioxidantes en poblaciones que reciben suplementos de fitosteroles con fines terapéuticos.

PALABRAS-CLAVE: Antioxidantes - Fitosteroles - Lípidos - Lipoproteínas.

SUMMARY

Phytosterols, a double-edged weapon?

Phytosterols are plant sterols structurally similar to cholesterol. The most common phytosterols are β -sitosterol, campesterol and stigmasterol. They are present in many foods but mainly in nuts and vegetable oils. They compete with cholesterol absorption decreasing the cardiovascular risk. Recent studies have associated the intake of 0.63-3g/day of phytosterols with lowering serum cholesterol and LDL-cholesterol levels. The same decrease has been observed in apolipoprotein B. These results suggest that dietary phytosterols are useful for protection against cardiovascular disease. Because of this they have been incorporated in relatively high quantities into spreads and margarines. However, negative effects have also been reported. Among them, a significant decrease in the absorption of several lipophilic antioxidant compounds such as carotenoids and tocopherols, which may counterbalance the protective cardiovascular effect of phytosterols. In this paper the results of several selected studies relating phytosterol consumption and plasma levels of lipids, lipoproteins and antioxidants are reviewed. More studies are needed to establish if it is necessary to supplement with such antioxidant compounds the diet of people consuming phytosterols for therapeutic purposes.

KEY-WORDS: Antioxidants - Lipids - Lipoproteins - Phytosterols.

1. INTRODUCCIÓN

Los esteroides son derivados del ciclopentano perhidrofenantreno. La existencia o no de grupos metilos en posición 4 los diferencia en tres grupos: desmetilesteroides, metil-esteroides y dimetilesteroides. Los esteroides presentan normalmente una desaturación en el anillo 'Beta'. Cuando dicha insaturación desaparece, los esteroides se conocen con el nombre de estanoles. También pueden clasificarse en zoosteroides, fitosteroides y micosteroides, dependiendo de que su origen sea respectivamente animal, de plantas superiores o de mohos y levaduras. El colesterol es el zoosterol más abundante y presenta 27 átomos de carbono, mientras que el β -sitosterol es el fitosterol más abundante y presenta 29 átomos de carbono. En la Figura 1 se presentan algunos de los esteroides más representativos de los tres grupos.

El contenido de fitosteroides varía mucho de unos alimentos a otros, siendo aquellos más ricos en grasas, como los aceites y las nueces, los que mayores concentraciones tienen. En la Tabla I se presenta la concentración de tres de los fitosteroides más representativos en una selección de alimentos. En la actualidad se están comercializando margarinas y minarinas con un contenido elevado de fitosteroides.

2. ABSORCIÓN INTESTINAL DE LOS FITOSTEROLES

La estructura química de los fitosteroides es similar a la del colesterol: por tanto, esteroides y estanoles pueden competir con el colesterol en diferentes partes del cuerpo. Así, está establecido que en el intestino desplazan al colesterol de las micelas, disminuyendo por tanto la absorción intestinal de dicho zoosterol. Sin embargo, la absorción de los fitosteroides es muy baja y del orden de 20 veces menor que la de colesterol (Salen *et al.*, 1970), por lo que su contenido en plasma de individuos sanos es muy bajo, a excepción de aquéllos con el defecto genético que causa la β -sitosterolemia (Salen *et al.*, 1970; Lee *et al.*, 2001).

Muchos de los estudios con fitosteroides se han realizado empleando esteroides no esterificados, los cuales presentan una solubilidad mucho menor en

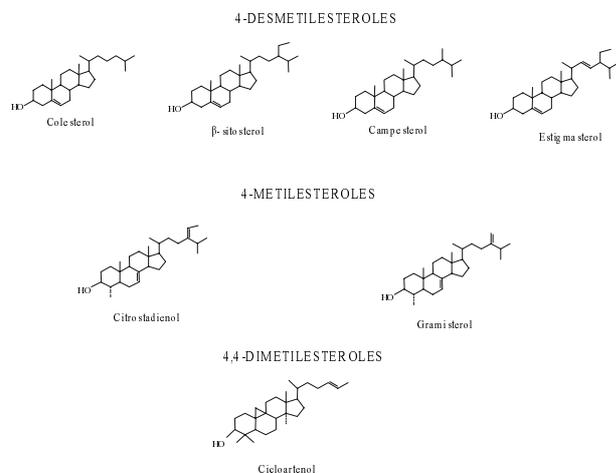


Figura 1
Estructura química de los desmetilesteroles, 4-metilesteroles
y 4,4-dimetilesteroles más representativos.

grasa y por tanto se disuelven mal en mantequillas y margarinas. La esterificación incrementa su solubilidad (Miettinen y Vanhanen, 1994). A este respecto, los esteroides de plantas son más eficientes cuando se mezclan con grasa que cuando se administran aislados (Pelletier *et al.*, 1995), sin embargo estudios recientes sugieren que bastarían pequeñas proporciones de grasa (yogurt con 0,7% de grasa) para ser efectivos bajando los niveles de colesterol (Plat *et al.*, 2000 b). También se ha encontrado que la solubilización en fosfolípidos (Ostlund *et al.*, 1999), así como en diacilglicerol (Meguro *et al.*, 2001) incrementa su biodisponibilidad.

Después de su absorción, los fitosteroides se incorporan a lipoproteínas (Miettinen, 1980; Boberg *et al.*, 1988) y pueden acumularse en el hígado y otros tejidos (Sugano *et al.*, 1978; Boberg *et al.*, 1986), habiéndose sugerido que pueden ser precursores de hormonas esteroídicas (Subbiah y Kuksis, 1969). Por tanto, muchos efectos derivados de la absorción

Tabla I
Contenido de fitosteroides (mg/100g parte comestible) en algunos alimentos

	Total	β -sitosterol	Campesterol	Estigmasterol
Cereales				
Maiz	178	120	32	21
Trigo	69	40	27	Tr
Vegetales				
Espárragos	24	14	1	4
Coles de bruselas	24	17	6	Tr
Coliflor	18	12	3	2
Lechuga	10	5	1	4
Cebolla	15	12	1	Tr
Calabacín	12	12	Tr	Tr
Espinaca	9	ND	ND	ND
Tomate	7	3	1	3
Frutas				
Manzana	12	11	Tr	1
Plátano	16	11	2	3
Naranja	NA	17	4	2
Pera	8	7	Tr	Tr
Fresa	12	10	Tr	Tr
Frutos secos				
Almendras	143	122	5	3
Cacahuete	220	142	24	23
Pistacho	ND	90	6	2
Nuez	108	87	6	Tr
Aceites				
Maíz (refinado)	850	595	179	51
Oliva extra virgen	150	125	5	1
Girasol alto oleico	350	187	34	36
Oliva	110	102	2	Tr
Palma (refinado)	40	28	7	4
Oleína de palma	67	34	13	8
Colza (refinado)	250	129	95	4
Cártamo (refinado)	444	231	49	40
Soja (refinado)	340	194	65	71
Girasol	350	210	32	35

Adaptado de Sánchez-Muniz (2003). ND: No disponible. Tr: <1mg/100g

y metabolización de los fitosteroles aún están pendientes de ser estudiados y revisados en profundidad.

3. EFECTOS POSITIVOS DEL CONSUMO DE FITOSTEROLES

Multitud de trabajos recientes señalan que diferentes mezclas de fitosteroles reducen los niveles de colesterol plasmático (Moghadasian y Frohlich, 1999). El análisis de los datos de diferentes estudios (Tabla II) señala que las concentraciones de colesterol y de colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol) disminuyen por término medio un 10% y 13%, respectivamente. La reducción de estos lípidos es más neta en individuos hipercolesterolémicos con elevada ingesta de grasa, y de menor cuantía en poblaciones normocolesterolémicas o con menor consumo de lípidos. También los niveles de apolipoproteína B disminuyen en individuos que consumen alrededor de 1 g de fitosteroles al día, aspecto que sugiere un papel activo antiaterosclerótico del consumo de fitosteroles (Maki *et al.*, 2001). Sin embargo, los fitosteroles muestran un efecto pequeño o nulo sobre la concentración de triglicéridos (Nigon *et al.*, 2001; Stalenhoef *et al.*, 2001) o de lipoproteína (a) (Lp [a]) (Stalenhoef *et al.*, 2001).

La controversia de los efectos diferenciales de estanoles y esteroides sobre la colesterolemia ha sido resuelta por Weststrate y Meijer (1998), los cuales encuentran que consumos de 3 g/día de esteroides o estanoles producen descensos similares sobre el colesterol plasmático.

Por otra parte, los efectos reductores del colesterol por los fitosteroles siguen una respuesta dosis-dependiente hasta los 2-3 g/día, con descensos ya significativos a niveles de 0,63 g/día (Hallikainen *et al.*, 2000; Plat *et al.*, 2000 b). A partir de dicha cantidad no se producen disminuciones 'extras' en la colesterolemia (Hallikainen *et al.*, 2000; Plat *et al.*, 2000 b).

También se ha estudiado la conveniencia de repartir el consumo de esteroides a lo largo del día en la creencia de incrementar los efectos hipocolesterolemiantes de los fitosteroles; sin embargo, los efectos no son muy diferentes cuando el total de dichos esteroides se consumen en el almuerzo o se reparten en tres comidas (Weststrate y Meijer, 1998; Plat *et al.*, 2000 b). Tampoco hace falta consumir simultáneamente los fitosteroles con el colesterol dietético para obtener efectos hipocolesterolemiantes (Plat *et al.*, 2000 b). La ingesta de hasta 9 g/día de fitosteroles ha sido considerada segura, ya que no afecta negativamente a la funcionalidad hepática o a la concentración de ciertos marcadores de salud (Davidson *et al.*, 2001).

Teniendo en cuenta los efectos comentados de los fitosteroles sobre la colesterolemia, podría estimarse que la reducción del riesgo cardiovascular se-

ría del orden de un 25%, aunque los efectos negativos de estos esteroides de plantas en la absorción de ciertos antioxidantes (ver más adelante) podrían modificar dicha estimación. Algunos estudios en animales han mostrado que el consumo de fitosteroles reduce la formación de la placa de ateroma (Moghadasian *et al.*, 1990).

4. EFECTOS NEGATIVOS DEL CONSUMO DE FITOSTEROLES

Los efectos positivos (Plat *et al.*, 2000 a) y teóricamente seguros (Davidson *et al.*, 2001) atribuidos al consumo de fitosteroles, han sido puestos en tela de juicio al conocerse ciertos aspectos negativos relacionados con la disminución de la absorción de componentes dietéticos liposolubles (nutrientes y no nutrientes). En la Tabla II se resumen algunos estudios que han analizado el consumo de productos enriquecidos en diferentes tipos de fitosteroles y su relación con las concentraciones de α - y β -carotenos, α -tocoferol, colesterol total y LDL-colesterol. En particular, la absorción de los carotenoides más lipófilos (α - y β -carotenos, licopenos) se reduce respecto a otros más polares (luteína, zeaxantina y criptoxantina) (Maki *et al.*, 2000). También los fitosteroles reducen los niveles plasmáticos de α -caroteno, β -carotenos y licopenos (Maki *et al.*, 2000; Gylling *et al.*, 1999), pero no la de retinal (Maki *et al.*, 2000; Gylling *et al.*, 1999). La explicación probable de este hecho es que los carotenoides son transportados por las lipoproteínas y en particular en importante cantidad por las LDL, mientras que esto no sucede con el retinal. La 'estandarización' de los resultados considerando los niveles de colesterol, sugiere que parte de la disminución (pero no toda) de los niveles plasmáticos de estas sustancias lipofílicas se debe a la disminución de los niveles de lipoproteínas circulantes (Weststrate y Meijer, 1998; Gylling *et al.*, 1999).

También las concentraciones de tocoferoles se ven afectadas de forma significativa por el consumo de fitosteroles (Gylling *et al.*, 1999; Hallikainen y Uusitupa, 1999) y este efecto no desaparece después de la normalización de los datos atendiendo a la concentración de colesterol plasmático (Gylling *et al.*, 1999; Hallikainen y Uusitupa, 1999).

Por tanto, un aspecto importante a considerar y que requiere futuras investigaciones es la conveniencia de incrementar el consumo de componentes dietéticos ricos en antioxidantes lipófilos (carotenos, carotenoides y tocoferoles) en aquellos individuos que reciben terapia de suplementación con fitosteroles para disminuir su colesterolemia.

El estudio y conocimiento de la β -sitosterolemia ha sugerido otros efectos potencialmente negativos del consumo en exceso de fitosteroles, tales como fragilidad eritrocitaria y hemólisis (Wang *et al.*, 1981), efectos citotóxicos (Moghadasian *et al.*,

Tabla II
Estudios que relacionan las variaciones de los niveles de carotenos (principalmente α y β) y tocoferoles, en función de la ingesta de estanoles o esteroides

Referencia	Diseño del estudio	Sujetos	Edad	Tratamiento	CT (%)	LDL-C (%)	a α - + β -carotenos (%)	b α -+ β -carotenos/ LDL-C (%)	c α - tocoferol (%)	d α - tocoferol/ LDL-C (%)
Weststrate et al., 1998	Al azar, doble ciego, con placebo	Normocolesterolémicos y moderadamente hipercolesterolémicos	45 \pm 13	Margarina enriquecida con ésteres de estanol/sitostanol 1,5-3,3g/día durante 3 semanas	-8	-13	Sitostanol: -22 Salvado de trigo: -8,23; Karité: -42,7	-22		
Hallikainen y Uusitupa, 1999	Al azar, doble ciego.	Hipercolesterolémicos	41 \pm 9	Margarina VOSEM 2,2g/día; o con WSEM 2,34g/día; durante 8 semanas	-9	-8	VOSEM: -32% * WSEM: -31,5 *	-24,26 * -22,88 *	-5,46 -9,5	-2,58 -3,23
Hendricks et al., 1999	Doble ciego, con placebo	Normocolesterolémicos y moderadamente hipercolesterolémicos	37 \pm 10	Margarinas ricas en ésteres de estanoles 1-3g/día	-5 a -7	-7 a -10	0,83g esteroides: -11,7 1,61g esteroides: -11 3,24g esteroides: -19,2	-8,2 -5,5 -14,9	-3 -5,9 -7,8	-2,1 -0,3 -0,6

CT: colesterol total. LDL-C: colesterol en lipoproteínas de baja densidad. NS: no significativo. VOSEM: Margarina enriquecida con estanoles de aceites vegetales. WSEM: Margarina enriquecida con estanoles provenientes de maderas. *: β -caroteno. **: estanoles 1 vez al día; ***: estanoles 3 veces al día. a: Cambios observados (%) en la concentración de α - + β -carotenos. b: Cambios observados (%) en la concentración de α - y β -carotenos tras estandarización de los datos atendiendo a los niveles de LDL-colesterol. c: Cambios observados (%) en la concentración de α -tocopherol. d: Cambios observados (%) en la concentración de α -tocopherol tras estandarización de los datos atendiendo a los niveles de LDL-colesterol.

Tabla II

Referencia	Diseño del estudio	Sujetos	Edad	Tratamiento	CT (%)	LDL-C (%)	a α - + β -carotenos (%)	b α -+ β -carotenos/ LDL-C (%)	c α - tocoferol (%)	d α - tocoferol/ LDL-C (%)
Sierksma et al., 1999	Doble ciego, cruzado	Moderadamente hipercolesterolémicos	18-62	Minarinas enriquecidas en esteroides vegetales 25g/día	-3,8 (soja)	- 6 (soja)	NS	(licopenos -9,5)		
Plat et al., 2000	Al azar, doble ciego	Normocolesterolémicos y moderadamente hipercolesterolémicos	18-65	Estanoles de plantas 2,5g/día	6,3**	9,4**		-1,9**		+4,6**
Maki et al., 2001	Al azar, doble ciego, con placebo	Moderadamente hipercolesterolémicos	21-75	Margarinas ricas en estanoles vegetales 1,1-2,2g/día	6,6***	10,4***		-6,1*** (junto con licopeno)		+4,7*** (α -+ β -+ γ - + δ - tocoferol)
Mensink et al., 2002	Al azar, doble ciego, con placebo	Normocolesterolémicos		Yogur rico en estanoles 3g/día	5,2-6,6	7,6-8,1			-15	-23

CT: colesterol total. LDL-C: colesterol en lipoproteínas de baja densidad. NS: no significativo. VOSEM: Margarina enriquecida con estanoles de aceites vegetales. WSEM: Margarina enriquecida con estanoles provenientes de maderas. *: β -caroteno. **: estanoles 1vez al día; ***: estanoles 3veces al día. a: Cambios observados (%) en la concentración de α - + β -carotenos (%) en la concentración de α - y β -carotenos tras estandarización de los datos atendiendo a los niveles de LDL-colesterol. c: Cambios observados (%) en la concentración de α -tocoferol. d: Cambios observados (%) en la concentración de α -tocoferol tras estandarización de los datos atendiendo a los niveles de LDL-colesterol.

1999), así como alteraciones en los órganos reproductores (Whittaker *et al.*, 1999).

Un campo de intensa investigación actual es la interacción entre la genética y la nutrición, a fin de poder explicar la gran variabilidad de respuesta a la dietoterapia de unos individuos respecto a otros. Algunos estudios (Miettinen y Vanhanen, 1994) sugieren que el descenso de LDL-colesterol por el consumo de fitosteroles fue más consistente en individuos portando ciertas variantes genéticas de la apolipoproteína E. Sin embargo, estos resultados no han sido corroborados por nuestro grupo en pacientes moderadamente hipercolesterolémicos recibiendo suplementos de fitosteroles de 1,1 o 2,2 g/día, dentro de una dieta de paso I para reducción de la colesterolemia (Sánchez-Muniz *et al.*, 2003).

5. CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

Aunque los efectos beneficiosos del consumo de fitosteroles sobre el riesgo cardiovascular –reduciendo en suero las concentraciones de colesterol y LDL-colesterol– están bien documentados, otros muchos estudios muestran que tales compuestos inducen disminución en la concentración de antioxidantes lipofílicos plasmáticos, lo cual incrementaría el riesgo peroxidativo y afectaría negativamente al riesgo cardiovascular. Recientemente se ha publicado un reglamento sobre etiquetado de alimentos enriquecidos con fitosteroles (Diario Oficial de la Unión Europea, 2004) el cual contribuirá a paliar o prevenir posibles efectos adversos del consumo indiscriminado de estos alimentos. Este reglamento obliga a informar de manera más clara y objetiva sobre el contenido de una ración de estos alimentos, el tipo de población al que van dirigidas y en que pacientes su uso no se recomienda o debe utilizarse sólo bajo prescripción médica. Los autores de este manuscrito sugieren se tenga precaución evitando el consumo excesivo de fitosteroles, particularmente por aquellos individuos con niveles plasmáticos reducidos de tocoferoles, carotenos y carotenoides y señalan la necesidad de que se inicien estudios donde se compruebe la utilidad de suplementar la dieta con carotenos y tocoferoles cuando se consuman productos enriquecidos con fitosteroles.

Abreviaturas: LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp (a): lipoproteína (a).

AGRADECIMIENTOS

Este manuscrito ha sido subvencionado con el Proyecto AGL 2001-2398-CO3-03 del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica.

BIBLIOGRAFÍA

Boberg, K. M. y Skrede, S. (1988). Content of sitosterol, cholestanol, and cholesterol in very low density

- lipoproteins of rat liver perfusate. *Scand. J. Gastroenterol.*, **23**, 442-448.
- Boberg, K. M., Skrede, B. y Skrede, S. (1986). Metabolism of 24-ethyl-4-cholesten-3-one and 24-ethyl-5-cholesten-3- β -ol (sitosterol) after intraperitoneal injection in the rat. *Scand. J. Clin. Invest.*, **46** (Suppl. 184), 47-54.
- Davidson, M. H., Maki, K. C., Umporowicz, D. M., Ingram, K. A., Dickin, M. R., Schaefer, E., Lane, R. W., MacNamara, J. R., Ribaya-Mercado, J. D., Perrone, G., Robins, S. J. y Franke, W. C. (2001). Safety and tolerability of esterified phytosterols administered in reduced-fat spread and salad dressing to healthy adult men and women. *J. Am. Coll. Nutr.*, **20**, 307-319.
- Diario Oficial de la Unión Europea, número L97/44, de 1 de abril de 2004. Reglamento (CE) número 608/2004 de la Comisión de 31 de marzo de 2004, relativo al etiquetado de alimentos e ingredientes alimentarios con fitosteroles, ésteres de fitosterol, fitostanoles o ésteres de fitostanol añadidos.
- Gylling, H., Puska, P., Vartiainen, E. y Miettinen, T. A. (1999). Retinol, vitamin D, carotenes, and α -tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis*, **145**, 279-285.
- Hallikainen, M. A. y Uusitupa, M. I. J. (1999). Effects of 2 low-fat stanol ester-containing margarines on serum cholesterol concentrations as part of a low-fat diet in hypercholesterolemic subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, **69**, 403-410.
- Hallikainen, M. A., Sarkkinen, E. S. y Uusitupa, M. I. (2000). Plant stanol esters affect serum cholesterol concentrations of hypercholesterolemic men and women in a dose-dependent manner. *J. Nutr.*, **130**, 767-776.
- Hendriks, H.F., Weststrate, J.A., van Vliet, T., Meijer, G.W. (1999). Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **53**, 319-327.
- Lee, M-H., Lu, K. y Patel, S. B. (2001). Genetic basis of sitosterolemia. *Curr. Opin. Lipidol.*, **12**, 141-149.
- Maki, K. C., Davidson, M. H., Umporowicz, D. M., Schaefer, E. J., Dicklin, M. R., Ingram, K. A., Chen, S., McNamara, J. R., Gebhart, B. W., Ribaya-Mercado, J. D., Perone, G., Robins, S. J. y Frankle, W.C. (2001). Lipid response to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step I diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, **74**, 33-43.
- Meguro, S., Higashi, K., Hase, T., Honda, Y., Otsuka, A., Tokimitsu, I. y Itakura H. (2001). Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **55**, 513-517.
- Mensink, R.P., Ebbing, S., Lindhout, M., Plat, J. y van Heugten, M. M. (2002). Effects of plant stanol esters supplied in low-fat yoghurt on serum lipids and lipoproteins, non-cholesterol sterols and fat soluble antioxidant concentrations. *Atherosclerosis*, **160**, 205-213.
- Miettinen, T. A. (1980). Phytosterolemia, xanthomatosis and premature atherosclerotic arterial disease: a case with high plant absorption, impaired sterol elimination and low cholesterol synthesis. *Eur. J. Clin. Invest.*, **10**, 27-35.
- Miettinen, T. A. y Vanhanen, H. (1994). Dietary β -sitostanol related to absorption, synthesis and serum cholesterol in different apolipoprotein E phenotypes. *Atherosclerosis*, **105**, 217-226.

- Moghadasian, M. H. y Frohlich, J. J. (1999). Effect of dietary phytosterol on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence. *Am. J. Med.*, **107**, 588-594.
- Moghadasian, M. H., McManus, B. M., Godin, D. V., Rodrigues, B. y Frohlich, J. J. (1999). Pro-atherogenic and anti-atherogenic effect of probucol and phytosterols in apoE-deficient mice: possible mechanisms of action. *Circulation*, **99**, 1733-1739.
- Nigon, F., Serfaty-Lacrosniere, C., Beucler, I., Chauvois, D., Neveu, C., Giral, P., Chapman, M. J. y Bruckert, E. (2001). Plant sterol-enriched margarine lowers plasma LDL in hyperlipidemic subjects with low cholesterol intake: effect of fibrate treatment. *Clin. Chem. Lab. Med.*, **39**, 634-640.
- Ostlund, R. E., Spilburg, C. A. y Stenson, W. F. (1999). Sitostanol administered in lecithin micelles potently reduces cholesterol absorption in human. *Am. J. Clin. Nutr.*, **70**, 826-831.
- Pelletier, X., Belbraouet, S., Mirabel, D., Mordret, F., Perrin, J. L., Pages, X. y Deby, G. (1995). A diet moderately enriched in phytosterols lowers plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic humans. *Ann. Nutr. Metabolism*, **39**, 291-295.
- Plat, J., Kerckhoffs, D. A. y Mensink, R. P. (2000 a). Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Curr. Opin. Lipidol.*, **11**, 571-576.
- Plat, J., van Onselen, E. N. M., van Heugten, M. M. A. y Mensink, R.P. (2000 b). Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **54**, 671-677.
- Salen, G., Ahrens, E. H. Jr. y Grundy, S. M. (1970). Metabolism of beta-sitosterol in man. *J. Clin. Invest.*, **49**, 952-967.
- Sánchez-Muniz, F. J. (2003). Metabolic and physiological effects of phytosterol consumption in *Bioavailability of micronutrients and minor dietary compounds. Metabolic and Technological aspects*, p. 83-94, M. P. Vaquero, T. García-Arias, A. Carbajal y F. J. Sánchez-Muniz (Eds.). Research Signpost, Kerala India.
- Sánchez-Muniz, F. J., Marin, P., Brousseau, M., Maki, K. C., Schaefer, E. J., Bell, M. y Ordoñas, J. M. (2003). Influencia del polimorfismo de la apolipoproteína E en el efecto hipolipemiente de los fitosteroles en pacientes hipercolesterolémicos con dieta NCEP de paso I. *IX Congreso de la Sociedad Española de Nutrición*. Puerto la Cruz (Tenerife). Abstract.
- Sierksma, A., Weststrate, J. A. y Meijer, G. W. (1999). Spreads enriched with plant sterols, either esterified 4,4-dimethylsterols or free 4-desmethylsterols, and plasma total- and LDL-cholesterol concentrations. *Br. J. Nutr.*, **82**, 273-282.
- Stalenhoef, A. F., Hectors, M. y Demacker, P. N. (2001). Effect of plant sterol-enriched margarine on plasma lipids and sterols in subjects heterozygous for phytosterolemia. *J. Intern. Med.*, **249**, 163-166.
- Subbiah, M. T. y Kuksis, A. (1969). Oxidation of 4-¹⁴C-β-sitosterol by mitochondria of rat liver and testes. *Fed. Proc.*, **28**, 515. Abstract.
- Sugano, M., Morioka, H., Kida, Y. y Ikeda, I. (1978). The distribution of dietary plant sterols in serum lipoproteins and liver subcellular fractions of rats. *Lipids*, **13**, 427-432.
- Wang, C., Lin, H. J., Chan, T. K., Salen, G., Chan, W. C. y Tse, T. F. (1981). A unique patient with coexisting cerebrotendinous xanthomatosis and β-sitosterolemia. *Am. J. Med.*, **71**, 313-319.
- Weststrate, J. A. y Meijer, G. W. (1998). Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **52**, 334-343.
- Whittaker, M. H., Frankos, V. H., Wolterbeek, A. P. M. y Waalkens-Berendsen, D. H. (1999). Two-generation reproductive toxicity study of plant stanol esters in rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **29**: 196-204.